

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-53416

(43)公開日 平成8年(1996)2月27日

(51) Int.Cl. ⁶ C 07 D 211/74 // A 6 1 K 31/445	識別記号 AAE AAK AEN	府内整理番号 F I	技術表示箇所
---	---------------------------	---------------	--------

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全17頁)

(21)出願番号 特願平6-187391

(22)出願日 平成6年(1994)8月9日

(71)出願人 000006677
山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(72)発明者 藤井 光夫
茨城県筑波郡伊奈町勘兵衛新田33-58
(72)発明者 林辺 敏
東京都足立区中川4-43-25 リムジエル・ピエス201
(72)発明者 塚本 紳一
茨城県つくば市小野川4-14
(74)代理人 弁理士 長井 省三 (外1名)

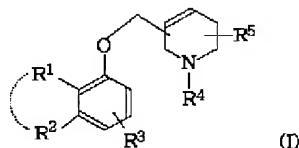
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 テトラヒドロピリジン誘導体

(57)【要約】

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹, R² : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線 : R¹とR²及び隣接する炭素原子は一体となって4乃至8員炭化水素環を形成することができる。

R³ : 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R⁴ : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R⁵ : 水素原子又はアルキル基)で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩。

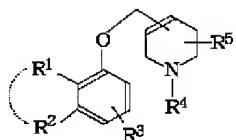
【効果】 抗うつ活性ならびに抗不安活性を有し, うつ症等の治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

R¹, R² : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線 : R¹ と R² 及び隣接する炭素原子は一体となって 4 乃至 8 員炭化水素環を形成することができる。

R³ : 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R⁴ : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R⁵ : 水素原子又は低級アルキル基) で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗うつ活性ならびに抗不安活性を有するテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、抗うつ作用にセロトニン (5-HT) が関与していることが報告され [新脳のレセプター、小川紀雄編著、世界保健通信社 (1991) 等]、5-HT再取り込み阻害または5-HT₂受容体との作用についての研究がなされている。抗うつ剤としてアミトリピチリン等の三環系化合物が広く臨床に使用されている。しかし、アミトリピチリンも5-HT再取り込み阻害または5-HT₂受容体拮抗作用を有するものの、5-HT₂受容体拮抗作用以外にノルアドレナリン再取り込み阻害作用及び抗コリン作用を有し、非選択的作用も示すため、口渴または尿閉等の副作用を引き起こす原因になっていると考えられている。

【0003】 従って、選択的に5-HTの再取り込み阻害または選択的に5-HT₂受容体に作用するものは、副作用の少ない薬剤であることが示唆される。選択的に5-HT再取り込み阻害をする薬剤として例えばフルオキセチンが臨床に用いられているが、その治療過程において不安惹起や不眠等の作用を有することが報告されている (Physician's Desk Reference, Medical Economic Company, Oradell, NJ (1990))。

また、選択的な5-HT₂受容体拮抗作用を有する薬剤として、例えばミアンセリンは抗うつ薬として知られている。一方、種々の研究の結果、選択的に5-HT再取り込み阻害作用かつ選択的に5-HT₂受容体拮抗作用を併用する化合物が抗うつ剤として望ましいと期待されている [Cell, Biology to Pharmacology and Therapeutics., 488-504 (1990), Psychopathology, 22 [suppl 1] 2

10

2-36 (1989), J. Clin. Psychiatry, 52, 34-38 (1991), Psychopharmacol. Bull., 26, 168-171 (1990), Br. J. Pharmacol., 100, 793-799 (1990)]。

この選択的 5-HT 再取り込み阻害作用かつ 5-HT₂ 受容体拮抗作用の両作用を有する薬剤はほとんど知られておらず、そのうちトラゾドンが併有するとされている。しかしながら、その 5-HT 再取り込み阻害作用は非常に弱く、両作用を有する薬剤とは言えずその抗うつ作用および抗不安作用は 5-HT₂ 受容体拮抗作用に基づくものであるとの報告があり [Marek G. J. et al., Psychopharmacology, 109, 2-11 (1992)]。また、トラゾドンは上記両作用を示す他に α_1 受容体親和性を有するためこれに基づく副作用が生じることが報告されている。

【0004】

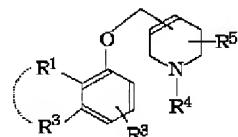
【発明が解決しようとする課題】 本発明は、従来の化合物とは、化学構造を全く異にし、選択的 5-HT 再取り込み阻害作用を有し、かつ 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有する医薬品に抗うつ及び抗不安作用に有用な、副作用の少ない薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は一般式 (I)

【0006】

【化2】



(I)

30 (式中の記号は以下の意味を示す。

R¹, R² : 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

点線 : R¹, R² 及び隣接する炭素原子は一体となって 4 乃至 8 員炭化水素環を形成することができる。

R³ : 水素原子, ハロゲン原子又は低級アルキル基

R⁴ : 水素原子, 低級アルキル基又はアラルキル基

R⁵ : 水素原子又は低級アルキル基) で示されるテトラヒドロピリジン誘導体又はその塩である。

【0007】 以下、本発明化合物 (I) について、詳述す

40 る。本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。本明細書の一般式の定義において特に断らない限り、

「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル

50

基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。好ましくは, 炭素数1乃至3個の低級アルキル基であり, メチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基等である。点線は, 上記本発明化合物(I)中R¹, R²及び隣接する炭素原子と一体となって4乃至8員飽和炭化水素環を形成することを意味する。すなわち, 本発明化合物(I)は, ピシクロ[4, 2, 0]オクター-1, 3, 5-トリエン, インダン, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン, テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン, 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-ベンゾシクロオクチニンの構造を有する。「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子, 臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ, 好ましくはフッ素原子である。

「アルキル基」としては, 前記低級アルキル基の任意の炭素原子にフェニル基, トリル基, ナフチル基等の炭*

*素環アリール基が置換した基を意味し, 具体的にはベンジル基, フェネチル基, トリルメチル基, トリチル基等が挙げられる。

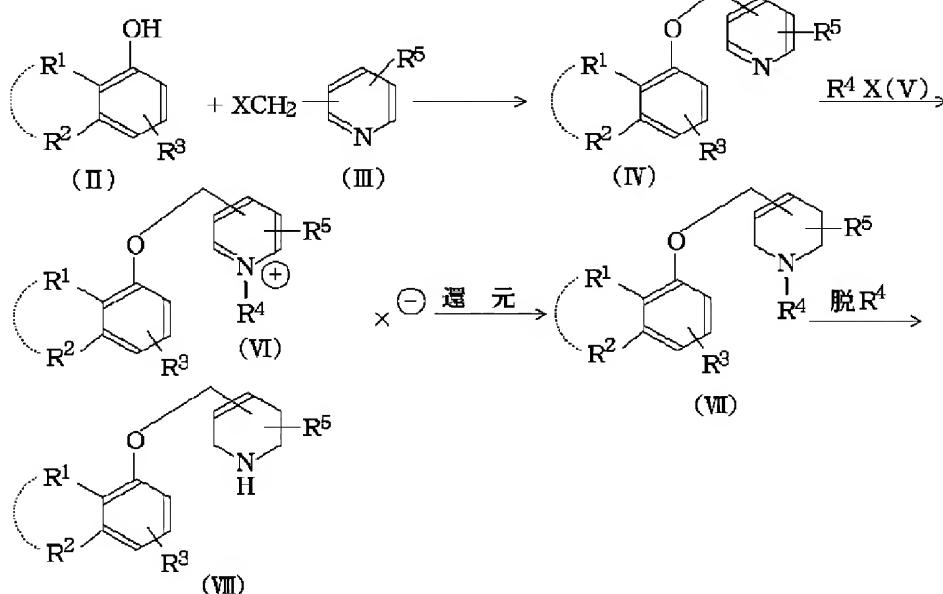
【0008】本発明化合物(I)は酸と塩を形成する場合がある。酸との塩としては塩酸, 臭化水素酸, ヨウ素水素酸, 硫酸, 硝酸, リン酸との鉄酸や, ギ酸, 酢酸プロピオン酸, シュウ酸, マロン酸, コハク酸, フマール酸, マレイン酸, 乳酸リンゴ酸, クエン酸, 酒石酸, D-ジベンゾイル酒石酸, 炭酸, ピクリン酸, メタンスルホン酸, エタンスルホン酸, グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができるが, 特に好ましくは塩酸塩及びフマール酸塩である。本発明化合物は, 置換基の種類によっては不斉炭素原子を有し, これに基づく光学異性体が存在する。本発明は, これらの異性体の分離されたものあるいは混合物も包含する。さらに, 本発明化合物は水和物及び溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

第1製法

【0009】

【化3】

20



(式中, Xはハロゲン原子, メシリオキシ基, トシリオキシ基を意味する。以下同様)

本製造法は, フェノール化合物(II)とピリジン化合物(III)を反応させ(第一工程), 得られたピリジン化合物(IV)をアルキル化反応させてピリジニウム塩(VI)を得(第二工程), 次にピリジニウム塩(VI)を還元反応に付すことにより(第三工程), 本発明化合物(VII)を得るものである。さらに, 所望によりR⁴を除去することにより本発明化合物(VIII)を得るものである。

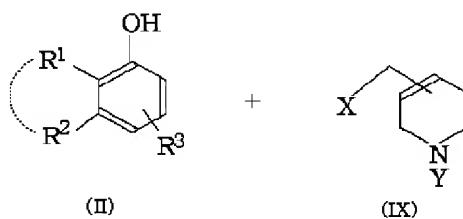
第一工程: (A法) 本工程はフェノール化合物(II)と

40 その反応対応量のピリジン化合物(III)とを塩基(例えば水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム, 水素化ナトリウム, 水素化カリウム, 水素化リチウム, 炭酸カリウム, n-ブチルリチウム, t e r t -ブチルカリウム等)存在下, 冰冷下乃至加温下不活性溶媒(例えばDMSO, ジメチルホルムアミド(DMF), エーテル, テトラヒドロフラン(THF), 塩化メチレン, クロロホルム等)中攪拌しながら行われる。あるいは, フェノール化合物(II)を予めナトリウム塩又はカリウム塩とした後, 反応対応量のピリジン化合物(III)を用い, A法と同様に行うことができる。

第二工程：本工程は常法のアルキル化反応である。ピリジン化合物(IV)とその反応対応量のアルキル化剤(V)（例えはハロゲン低級アルキル、メシリオキシ低級アルキル又はトシリオキシ低級アルキル等）とを不活性溶媒（例えはアセトン、アセトニトリル、THF、エーテル、DMF等）中室温乃至加温（又は加熱環流）下行われる。

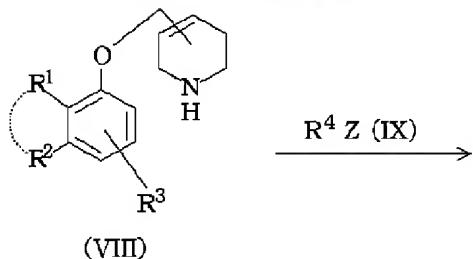
第三工程：本工程は常法の還元反応であるため、代表的な接触還元法を詳述する。ピリジニウム塩（VI）を不活性溶媒（メタノール、エタノール、THF、エーテル又はジオキサン等）中、金属水素化物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等）存在下室温下で行われる。

六



(式中、Yはアミノ基の保護基を意味する。以下同様。)

アミノ基の保護基としては通常用いられる保護基であり、例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリチル基、ベンズヒドリル基、p-メトキシベンジル基又はtert-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリチル基である。上記反応は、反応対応量のテトラヒドロピリジン化合物(IX)と、フェノール化合物(II)とを塩基の存在下不活性溶媒中攪拌しながら室温下乃至加温下で行うか、あるいは化合物(II)をあらかじめナトリウム塩又はカリウム塩とした後、化合物(IX)と不活性溶媒中室温下乃至加温下で行い(第1工程)、常法の脱保護反応、例えば接触還元、液安還元の様な還元反応もしくは酸で処理することによって本発明化合物(VIII)を得ることができる(第2工程)。第1工程での不活性溶媒と※



(式中, Zは、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基又は硫酸アルキル基を示す。)

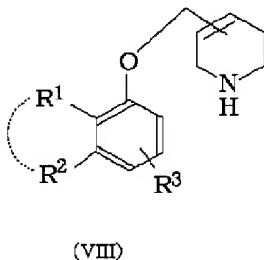
上記、アリールスルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基

* 第四工程：R⁴の除去は常法により行われる。例えばクロロギ酸エステル（例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸2-クロロエチル等）アラルキル基の置換反応を行った後、脱アルコキシカルボニル化反応を行うか、接触還元等の脱アラルキル反応を行えばよい。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、塩化メチレン等が挙げられる。脱アルコキシカルボニル化反応において塩基（水酸化ナトリウム水-エタノール溶媒、水酸化カリウム水-エタノール溶液）を添加するのが有利である。

10 第2製法

【0 0 1 0】

【化4】

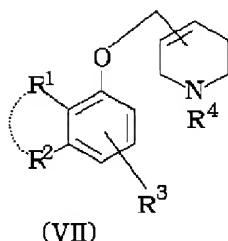


※としては、ベンゼン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド（以下DMFと称す）、ジメチルスルホキシド（以下DMSOと称す）、エーテル、水、メタノール又はエタノール等が挙げられる。上記第1工程における塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ブチルリチウム、ポタシウムtert-ブロトキシド等が挙げられる。また上記第2工程における酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸等が用いられる。この脱保護反応は、通常メタノール、エタノール、アセトン等の不活性溶媒中あるいは水中で、室温下乃至加温下（還流下）で行われる。

第3製法

[0 0 1 1]

【化5】



等を、低級アルキルスルホニルオキシ基としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基又はプロピルスルホニルオキシ基等を、硫酸アルキル基としては、硫酸メチル基、硫酸エチル基又は硫酸プロピル基等を挙げることができる。本発明化合物は、常法のN-⁰

アルキル化反応により得られる。本N-アルキル化反応は、未置換テトラヒドロピリジン化合物(VIII)とその反応対応量のアルキル化剤(X)とをアセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(以下THFと称す)、エーテル又はDMF等の不活性溶媒中炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基存在下室温下乃至加温(又は加熱還流)下行われる。

(別法) また、本N-アルキル化反応の別法として以下の方法が挙げられる。本反応は未置換テトラヒドロピリジン化合物(VIII)及びその反応対応量の低級アルキルアルデヒド並びに水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の存在下メタノール、エタノール、THF、ジオキサン等の不活性溶媒中室温下乃至加温下攪拌しながら行われる。上記反応を行う場合、塩酸、酢酸又はギ酸等を添加し、酸性条件下で行なうことが好適である。

(2) 還元反応によるアルキル化

本反応は、常法により化合物(VIII)とその反応対応量の酸ハライド(例えばアセチルクロライド、プロピオニルクロライド)と冰冷乃至室温下不活性溶媒中攪拌しながら反応させアミド化合物とした後、金属水素化(水素化リチウムアルミニウム等)の存在下還元反応させて行われる。このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいは常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0012】

【発明の効果】 本発明化合物は、極めて選択的に5-HTの再取り込みを阻害し、かつ選択的に5-HT₂受容体に対しても拮抗作用を有することから、うつ状態、不安状態、不安神経症、心身症、自律神経失調症あるいは不定愁訴に対する副作用の少い治療剤として、また脳血管障害やアルツハイマー病における周辺症状、すなわち自発性低下、抑うつ気分、不安・焦燥感、幻覚・妄想、心気症状、睡眠障害等の治療剤として有用である。また本発明化合物は、血液粘度改善作用、抗低酸素作用、抗酸化作用を有し、脳循環・代謝改善薬、脳機能改善薬としても有用であり、鎮痛剤としても有用である。さらに、本発明化合物は、脳機能障害やアルツハイマー病における痴呆症の改善のためにも用いることができる。以下、本発明化合物の効果を示した5-HT再取り込み阻害試験及び5-HT₂受容体拮抗試験について詳述する。

【0013】 1) 5-HT再取り込み阻害試験

in vitro 試験

5-HT再取り込み阻害活性は、試験化合物が5-HT再取り込み部位への [³H]-シタロプラムの結合をいかに抑制するかで試験した。D'amato RJ らが J. Pharmacol. Exp. Ther., 242, 364(1987) に記載した方法を

用いた。約1.0nMの [³H]-シタロプラムとラット大脳皮質膜標本(約0.4mg蛋白量)および試験化合物を含有した0.5mIの緩衝液を25℃で60分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドと遊離標識リガンドを分離した。5-HT再取り込み部位への特異的結合量は、全結合から過剰量の非標識フルオキセチン(10μM)を加えて求めた非特異的結合量を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物のIC₅₀(特異的結合量を50%減少させる濃度)を算出し、解離定数(K_i値)に変換して行った。

in vivo 試験

5-HTの前駆物質である1-5-ハイドロキシトリプトファンの作用増強を用いて試験した(Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 311:185-192, 1980)。体重30~40gの雄性ICRマウスを用いた。試験薬物を腹腔内投与し、30分後に1-5-ハイドロキシトリプトファン90mg/kgを静脈内投与し、5分後から5分間観察した。観察項目は振戦、首振り行動、後肢外転の3項目とした。試験薬物の評価は、各行動の発現に要するED₅₀値を用いて行った。

【0014】 2) 5-HT再取り込み阻害選択性試験
試験化合物がシナブトソームにおいて、 [³H]-5-HT, [³H]-ノルアドレナリンおよび [³H]-ドバミンの取り込みをいかに抑制するかで試験した。原田と前野が Blochem. Pharmacol., 28, 2645(1979) に記載した方法を用いた。ウィスター系雄性ラットを断頭し、大脳皮質及び線条体を取り出し、5-HTおよびノルアドレナリン取り込みには大脳皮質、ドバミン取り込みには線条体のシナブトソーム画分を調整した。各シナブトソームを37℃3分間インキュベーションし、 [³H]-5-HT, [³H]-ノルアドレナリン及び [³H]-ドバミン(10⁻⁷M)をそれぞれ加え、さらに2分間インキュベーションした後、冰冷(0℃)し、反応を停止した。その後ワットマンCF/Bガラスフィルターを用いて濾過し、フィルター上に残った放射活性を液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。非特異的活性は試験薬物を加えず0℃でインキュベーションした物を使用した。各試験化合物の評価はIC₅₀(各放射性リガンドの取り込み量を50%減少させる濃度)を算出して行った。

【0015】 3) 5-HT₂受容体拮抗作用試験 (in vitro 試験)
試験化合物が [³H]-ケタンセリンの結合をいかに抑制するかで試験した。Leysen JE らが Mol. Pharmacol., 21, 301(1982) に記載した方法を用いた。約1.0nMの [³H]-ケタンセリンとラット大脳皮質膜標本(約0.2mg蛋白量)及び試験化合物を含有した全量0.5mIの緩衝液を25℃で30分間反応させた。その後、吸引濾過法によって結合標識リガンドを分離した。5-HT₂受容体への特異的結合量は、全結合量か

9

ら過剰量の非標識メテルゴリン (10 μ M) を加えて求めた非特異的結合を差し引いた値とした。試験化合物の評価は、各化合物の IC₅₀ 値で (特異的結合量を 50% 減少させる濃度) を算出し、解離定数 (K_i 値) に変換して行った。

【0016】(試験結果) 上記試験より、本発明化合物*

試験化合物	5-HT 再取り込み 阻害作用 (Ki 値)	5-HT ₂ 受容体拮抗作用 (Ki 値)
実施例 19	2.9 nM	76 nM

従って本発明化合物は、非選択的取り込み阻害作用を示す化合物が有する心血管系（例えば心悸亢進等）への副作用や口渴又は尿閉等の副作用を起こさないことが期待される。本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加物を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターク、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり、1日につき1～1000mg、好ましくは10～300mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

【0018】

元素分析値 (C₁₅H₁₅NOClFとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.43	5.39	4.97	12.63	6.66

質量分析值 (m/z) : 243 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2. 04 - 2. 12 (2H, m), 2. 87 - 2. 92 (4H, m), 5. 30 (2H, s), 6. 87 (1H, dd, J = 8. 79, 3. 91 Hz), 6. 93 (1H, dd, J = 8. 79, 8. 79 Hz), 7. 96 (1H, dd, J = 7. 81, 4. 88 Hz), 8. 47 (1H, d, J = 7. 81 Hz), 8. 83 (1H, d, J = 4. 88 Hz), 8. 93 (1H, s)

〔0 0 2 0〕 (2) 3-〔〔(7-フルオロ-4-イン 50

10

*は5-HT再取り込み阻害作用 (in vitro 及びin vivo) 及び5-HT₂受容体拮抗作用 (in vitro) を併有し、かつ両作用とも優れた効果を示した。また、選択的5-HT再取り込み阻害活性も示した。

【0017】

【表1】

※【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0019】実施例1

(1) 7-フルオロ-4-インダノール 3. 04 g (20 mmol) および 3-クロロメチルピリジン・塩酸塩 3. 44 g (21 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO) 50 ml に溶解し, アルゴン雰囲気下, これに 6.0% 水素化ナトリウム, 1. 92 g (4.8 mmol) を加え, 搅拌した。このとき, 発熱による温度上昇を抑えるため, 溶媒が固まらない程度に氷浴で冷却した。室温下 1 時間搅拌した後, 水を加え, 酢酸エチルで抽出し, 水, 飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。次いで残留物を酢酸エチル 100 ml に溶解し搅拌中に, 4 N-塩酸酢酸エチル溶液 10 ml を加え, 析出物をろ取することにより, 3-[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]ピリジン・塩酸塩 5. 59 g (100%) を無色結晶として得た。

融点 159-160℃

ダニル) オキシ] メチル] ピリジン・塩酸塩 1. 40 g
 (5. 0 mmol) に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 1. 0 mL を加え、塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をキシレン 5 mL に溶解し、臭化ベンジル 1. 19 mL (10. 0 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。室温に冷却後、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄することにより 1-ベンジル-3-[(7-フルオロ-4-インダニル) オキシ] メチル] ピリジニウムプロミド

2. 06 g (100%)

11

元素分析値 (C₂₂H₂₁N O B r Fとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	F(%)
理論値	63.78	5.11	3.38	19.29	4.59
実験値	63.70	5.38	3.35	19.02	4.52

質量分析値 (m/z) : 334 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.04-2.11 (2H, m), 2.84-2.92 (4H, m), 5.35 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.84 (1H, dd, J=8.79, 3.42 Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=8.30, 5.86 Hz), 8.67 (1H, d, J=8.30 Hz), 9.21 (1H, d, J=5.86 Hz), 9.25 (1H, s)

【0021】(3) 1-ベンジル-3-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]ピリジニウムプロミド 1.86 g (4.49 mmol) をメタノール 10mL に溶解し, 冰冷下, 水素化ホウ素ナトリウム 203 mg (5.37 mmol) を加え, 同温にて, 2時間攪拌した。次いで水を加えた後, 反応液を減圧濃縮し, 酢酸エチルで抽出した。水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, 溶媒を減圧留去した。残留物をイソプロパノール 10mL, ジイソプロピルエーテル 10mL の混合溶媒に溶解し, 攪拌中に, 4N-塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 2mL を加えた。1時間後, 析出物をろ取し, イソプロパノール:ジイソプロピルエーテル=1:1 の混合溶媒で洗浄することにより, 1-ベンジル-5-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩 887 mg (53%) を無色結晶として得た。

融点 193-195°C

元素分析値 (C₂₂H₂₅N O C 1 Fとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	70.67	6.74	3.75	9.48	5.08
実験値	70.54	6.74	3.70	9.58	4.94

質量分析値 (m/z) : 337 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.00-2.07 (2H, m), 2.30-2.47 (2H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.13 (2H, br s), 3.61 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=9.16, 3.66 Hz)

元素分析値 (C₁₅H₁₉N O F C 1として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	63.49	6.75	4.94	12.49	6.69
実験値	63.24	6.75	4.94	12.39	6.66

質量分析値 (m/z) : 247 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.06 (2H, m), 2.32 (2H, br s), 2.83-2.88 (2H, m), 3.13 (2H, br s), 3.61 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=9.16, 3.66 Hz)

12

* 4.5 (1H, m), 2.48-2.62 (1H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, br), 3.40-3.50 (1H, br), 3.54-3.70 (2H, m), 4.32-4.52 (2H, m), 4.49 (2H, d, J=3.42 Hz), 6.05 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=8.79, 3.91 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.79, 8.79 Hz), 7.42-7.54 (3H, m), 7.58-7.73 (2H, m), 11-12 (1H, br)

【0022】実施例2

1-ベンジル-5-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 374 mg (1.0 mmol) を実施例20の(2)と同様に処理し脱塩した後, 得られた油状物をトルエン 5mL に溶解し, クロロギ酸エチル 956 μ L (10.0 mmol) 存在下, 4時間加熱還流した。室温に冷却後, 水を加え, 酢酸エチルで抽出, 10%水酸化ナトリウム水溶液, 水, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥, 溶媒を減圧留去した。さらに残留物をエタノール:水=5:1 の混合溶媒 12mL に溶解し, これに水酸化カリウム 561 mg (10 mmol) を加え, 10時間加熱還流した。室温に冷却後, 水を加え, 塩化メチレンで抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し, 黄色油状物 168 mg を得た。さらにこれをイソプロパノール:ジイソプロピルエーテル=1:1 の混合溶媒 12mL に溶解後, 攪拌中に, 4N-塩酸 1, 4-ジオキサン溶液 200 μ L を加えた。1時間後, 析出物をろ取し, ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより, 5-[[[(7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩 160 mg (56%) を無色結晶として得た。

融点 216-217°C

元素分析値 (C₁₅H₁₉N O F C 1として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	F(%)
理論値	63.49	6.75	4.94	12.49	6.69
実験値	63.24	6.75	4.94	12.39	6.66

s), 2.83 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.13 (2H, br s), 3.61 (2H, br s), 4.50 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=9.16, 3.66 Hz)

13

z), 6. 90 (1H, dd, J=9. 16, 8. 54 Hz), 9. 27 (2H, br)

【0023】実施例3

(1) 3-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]ピリジン・塩酸塩 (55.8mg, 12.0 mmol)を実施例1の(2)と同様に処理して脱塩し, 得られた油状物にヨウ化メチル1. 12ml (1.8*)

元素分析値 (C₁₆H₁₇NO₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	49. 89	4. 45	3. 64	4. 93
実験値	49. 83	4. 39	3. 64	5. 02

質量分析値 (m/z) : 258 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2. 05-2. 13 (2H, m), 2. 89-2. 94 (4H, m), 4. 39 (3H, s), 5. 32 (2H, s), 6. 88 (1H, dd, J=8. 79, 3. 41 Hz), 6. 95 (1H, dd, J=8. 79, 8. 79 Hz), 8. 17 (1H, dd, J=7. 82, 5. 86 Hz), 8. 62 (1H, d, J=7. 82 Hz), 8. 96 (1H, d, J=5. 86 Hz) \star

元素分析値 (C₁₆H₂₁NO₂ClF · 0. 5H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	62. 64	7. 23	4. 57	11. 56	6. 19
実験値	62. 63	7. 01	4. 64	11. 96	6. 00

質量分析値 (m/z) : 261 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2. 03-2. 10 (2H, m), 2. 29-2. 40 (1H, m), 2. 45-2. 60 (1H, m), 2. 82 (3H, s), 2. 81-2. 90 (4H, m), 3. 03-3. 15 (1H, m), 3. 35-3. 46 (1H, m), 3. 57-3. 67 (1H, m), 3. 83 (1H, br d, J=15. 6 Hz), 4. 50 (2H, s), 6. 04 (1H, s), 6. 80 (1H, dd, J=8. 78, 3. 91 Hz), 6. 90 \star

元素分析値 (C₁₇H₂₃NO₂ClF · 1として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
理論値	65. 48	7. 43	4. 49	11. 37	6. 09
実験値	65. 39	7. 43	4. 51	11. 50	5. 97

質量分析値 (m/z) : 275 (M⁺+1)赤外線スペクトル (KBr) cm⁻¹ : 1490, 1248核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1. 29 (3H, t, J=7. 5), 2. 06 (2H, tt, J=7. 0 Hz), 2. 33-2. 36 (1H, m), 2. 50 (1H, br), 2. 84 (2H, t, J=7. 0 Hz), 2. 90 (2H, t, J=7. 0 Hz), 3. 05 (1H, br), 3. 18 (2H,

14

*mmol)を加え, 室温下2時間攪拌した。次いでこれにジエチルエーテルを加え, 析出物をろ取し, さらにジエチルエーテルで洗浄することにより3-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1-メチルピリジニウムヨウジド6.81mg (8.8%)を淡黄色結晶として得た。

融点169-170°C

※z), 9. 09 (1H, s)

【0024】(2) 3-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1-メチルピリジニウムヨウジド5.70mg (1.48mmol)より実施例1-(3)と同様に行い, 5-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩, 2.31mg (5.2%)を無色結晶として得た。

融点168-170°C

★ (1H, dd, J=8. 78, 8. 78 Hz), 10. 79 (1H, br)

【0025】実施例4

3-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]ピリジン3g, ヨウ化エチル8ml, 水素化ホウ素ナトリウム34.0mgを用い実施例3と同様の方法で1-エチル-5-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を1.58g得た。

融点201-213°C

t, J=7. 5 Hz), 3. 44 (1H, br), 3. 63 (1H, br), 3. 82-3. 85 (1H, m), 4. 53 (2H, s), 6. 03 (2H, br), 6. 78 (1H, dd, J=8. 5, 4. 0 Hz), 6. 90 (1H, dd, J=8. 5, 8. 5 Hz)

【0026】実施例5

3-[[[7-フルオロ-4-インダニル)オキシ]メチル]ピリジン3g, ヨウ化イソプロピル8ml, 水素化ホウ素ナトリウム54.0mgを用い実施例3と同様の

15

方法で5-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-1-イソプロピル-1, 2, 3, 6-テ*

元素分析値 (C₂₀H₂₆NO₃F · 0. 1H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値 68. 79	7. 56	4. 01	5. 44
実験値 68. 73	7. 62	4. 09	5. 31

質量分析値 (m/z) : 289 (M⁺)

赤外線スペクトル (KBr) cm⁻¹ : 1496, 124

2

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 07 (6H, t, J = 5. 9 Hz), 2. 05 (2H, tt, J = 7. 0, 7. 0 Hz), 2. 17 (2H, br), 2. 67-2. 70 (2H, m), 2. 82 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 87 (2H, t, J = 7. 0 Hz), 2. 96 (1H, tt, J = 5. 9, 5. 9 Hz), 3. 20 (2H, br), 4. 43 (2H, s), 5. 84 (2H, br), 6. 52 (1H, s), 6. 78 (1H, dd, J = 8. 5, 4. 0 Hz), 6. 90 (1H, dd, J = 8. 5, 8. 5 Hz)

【0027】実施例6

(1) 7-フルオロ-4-インダノール 1. 87 g (1. 2. 3 mmol) と, 3-クロロメチル-2-メチルピリジン・塩酸塩 2. 19 g (1. 2. 3 mmol) より実施例1-(1) と同様にアルキル化を行い, 3-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-2-メチルピリジン 3. 00 g (95%) を黄色固体として得た。

質量分析値 (m/z) : 257 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1. 90-2. 34 (2H, m), 2. 59 (3H, s), 2. 78-3. 10 (4H, m), 15. 01 (2H, s), 6. 63 (1H, dd, J = 8. 01, 4. 59 Hz), 6. 80 (1H, dd, J = 8. 01, 8. 01 Hz), 7. 17 (1H, dd, J = 7. 11, 4. 41 Hz), 7. 74 (1H, brd, J = 8. 55, 3. 66 Hz), 8. 55 (1H, dd, J = 8. 55, 8. 55 Hz), 8. 98 (1H, br), 9. 32 (1H, br)

元素分析値 (C₁₆H₂₁NOClF · 1. 0. 2H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 63. 76	7. 16	4. 65
実験値 63. 81	7. 03	4. 73

質量分析値 (m/z) : 261 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 40 (3H, d, J = 7. 32 Hz), 2. 01-2. 10 (2H, m), 2. 32 (2H, brs), 2. 78-2. 92 (4H, m), 3. 06-3. 15 (1H, m), 3. 17-3. 28 (1H, m), 3. 94-4. 04 (1H, m), 4. 52 (2H, s), 6. 03 (1H, s), 6. 80 (1H, dd, J = 8. 55, 3. 66 Hz), 6. 91 (1H, dd, J = 8. 55, 8. 55 Hz), 8. 98 (1H, br), 9. 32 (1H, br)

16

*トラヒドロピリジン・フル酸塩を 1. 58 g 得た。

融点 116-119°C

※ $J = 7. 11$ Hz, 8. 47 (1H, brd, J = 4. 41 Hz)

【0028】(2) 3-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-2-メチルピリジン 3. 00 g (1. 1. 7 mmol) より実施例1-(2) と同様に行い, 1-ベンジル-3-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-2-メチルピリジニウムプロミド 3. 39 g (68%) を桃白色結晶として得た。

質量分析値 (m/z) : 348 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2. 04-2. 10 (2H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 85-2. 92 (4H, m), 5. 35 (2H, s), 6. 02 (2H, s), 6. 93-6. 98 (2H, m), 7. 24-7. 28 (2H, m), 7. 40-7. 47 (3H, m), 8. 11 (1H, dd, J = 7. 93, 5. 50 Hz), 8. 65 (1H, dd, J = 7. 93 Hz), 9. 15 (1H, d, J = 5. 50 Hz)

【0029】(3) 1-ベンジル-3-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-2-メチルピリジニウムプロミド 3. 38 g (7. 90 mmol)

30 より, 実施例1-(3) と同様に還元反応を行った後, 塩にすることなく, 次に実施例2と同様に脱ベンジル化反応, 造塩を行い, 5-[[[7-フルオロ-4-インダニル]オキシ]メチル]-6-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩 2. 8 mg (1. 2%) を淡褐色結晶として得た。

融点 219-221°C

元素分析値 (C₁₆H₂₁NOClF · 1. 0. 2H₂Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)
理論値 63. 76	7. 16	4. 65
実験値 63. 81	7. 03	4. 73

質量分析値 (m/z) : 261 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 40 (3H, d, J = 7. 32 Hz), 2. 01-2. 10 (2H, m), 2. 32 (2H, brs), 2. 78-2. 92 (4H, m), 3. 06-3. 15 (1H, m), 3. 17-3. 28 (1H, m), 3. 94-4. 04 (1H, m), 4. 52 (2H, s), 6. 03 (1H, s), 6. 80 (1H, dd, J = 8. 55, 3. 66 Hz), 6. 91 (1H, dd, J = 8. 55, 8. 55 Hz), 8. 98 (1H, br), 9. 32 (1H, br)

【0030】実施例7

(1) 4-フルオロ-2-メチルフェノール 1. 50 g (1. 1. 9 mmol) より, 実施例1-(1) と同様にアルキル化反応を行い, 3-[[4-フルオロ-2-メチルフェノキシ]メチル]ピリジン 2. 52 g (98%) を橙色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC₁₃, TMS 内部標準)
 δ : 2. 25 (3H, s), 5. 04 (2H, s) 6. 74-7. 03 (3H, m), 7. 32 (1H, dd, J=8. 37, 4. 86 Hz), 7. 76 (1H, dd, J=8. 37, 1. 94, 1. 94 Hz), 8. 58 (1H, br d, J=4. 86 Hz), 8. 69 (1H, br s)

【0031】 (2) 3- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] ピリジン 370 mg (1. 71 mmol) より実施例1-(2) と同様に行い 1-ベンジル-3- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] ピリジニウムプロミド 663 mg (100%) を褐色結晶として得た。

質量分析値 (m/z) : 308 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2. 20 (3H, s), 5. 34 (2H, s), 5. 91 (2H, s), 6. 95-7. 14 (3H, m), 7. 44-7. 47 (3H, m), 7. 53-7. 55 (2H, m), 8. 23 (1H, dd, J=7. 93, 6. 10 Hz), 8. 68 (1H, d, J=7. 93 Hz), 9. 21 (1H, d, J=6. 10 Hz), 9. 25 (1H, s)

【0032】 (3) 1-ベンジル-3- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] ピリジニウムプロミド 663 mg (1. 71 mmol) より実施例1-(3) と同様に還元反応を行った後, 塩にすることなく, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:*

元素分析値 (C₁₃H₁₇NOClFとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	60. 58	6. 65	5. 43	13. 76
実験値	60. 51	6. 67	5. 36	13. 61

質量分析値 (m/z) : 221 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2. 18 (3H, s), 2. 33 (2H, br s), 3. 10-3. 19 (2H, m), 3. 60 (2H, br s), 4. 50 (2H, s), 6. 04 (1H, s), 6. 91-7. 00 (2H, m), 7. 03 (1H, d, J=8. 79 Hz), 9. 26 (2H, br)

【0034】 実施例9

(1) クロロメチルピリジン 4 g, 2-エチル-4-フルオロフェノール 3. 76 g, 水素化ナトリウム 1. 14 g を用い実施例1-(1) と同様方法で 3- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン・塩酸塩を 6. 4 g 得た。

質量分析値 (m/z) : 231 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

*酢酸エチル = 4 : 1) で精製し, 1-ベンジル-5- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 352 mg (6. 6%) を淡黄色油状物として得た。

質量分析値 (m/z) : 311 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC₁₃, TMS 内部標準)

δ : 2. 16 (3H, s), 1. 96-2. 39 (2H, m), 2. 59 (2H, t, J=5. 54 Hz), 3. 05 (2H, br d, J=1. 98 Hz), 3. 63 (2H, s), 4. 34 (2H, s), 5. 78-5. 97 (1H, m), 6. 56-6. 97 (3H, m), 7. 16-7. 52 (5H, m)

【0033】 実施例8

1-ベンジル-3- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 200 mg (0. 643 mmol) を 1. 2-ジクロロエタン 3ml に溶解し, これに 1-クロル炭酸エチル 208 μ l (1. 93 mmol) を加え, 室温下 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去後, 残留物をメタノール 20 ml に溶解し, 30 分間加熱還流した。4N-塩酸 1. 4-ジオキサン溶液 500 μ l を加えた後, 再び溶媒を減圧留去し, 得られた黄色固体をジエチルエーテル 洗浄後, イソプロパノールより再結晶することにより, 5- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩 120 mg (72%) を無色結晶として得た。

融点 150-151°C

δ : 1. 15 (3H, t, J=7. 5 Hz), 2. 64 (2H, q, J=7. 5 Hz), 5. 34 (2H, s), 6. 99-7. 02 (3H, m), 8. 08 (1H, dd, J=5. 5, 8. 0 Hz), 8. 60 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 90 (1H, d, J=5. 5 Hz), 9. 00 (1H, s)

【0034】 (2) 3- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン 5. 5 g, 臭化ベンジル 20 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 1. 1 g を用い実施例1-(2), (3) と同様な方法で 5- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ) メチル] - 1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 6. 12 g 得た。

質量分析値 (m/z) : 325 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1. 03 (3H, t, J=8. 0 Hz), 2. 37 (1H, br), 2. 45 (2H, q, J=8. 0 Hz)

19

z), 2. 58 (1H, b r), 3. 11 (1H, b r), 3. 47 (1H, b r), 3. 55-3. 82 (2H, m), 4. 31-4. 35 (2H, m), 4. 48 (2H, s), 6. 06 (1H, b r), 6. 93-7. 00 (3H, m), 7. 45-7. 48 (3H, m), 7. 64-7. 66 (2H, m)

【0035】実施例10

* 融点: 152-154°C

元素分析値 (C₁₄H₁₉NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	61. 88	7. 05	5. 15	13. 05	6. 99
実験値	61. 56	7. 04	5. 09	12. 85	6. 65

質量分析値 (m/z) : 235 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1504, 1202核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1. 14 (3H, t, J=7. 5Hz), 2. 34 (2H, b r), 2. 58 (2H, q, J=7. 5Hz), 3. 13-3. 14 (2H, m), 3. 62 (2H, b r), 4. 50 (2H, s), 6. 04 (2H, b r), 6. 96-6. 97 (2H, m), 7. 02

元素分析値 (C₁₆H₂₁NOClF · 0. 9H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	59. 66	7. 61	4. 64	11. 74	6. 29
実験値	59. 64	7. 41	4. 66	11. 52	6. 10

質量分析値 (m/z) : 249 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1502, 1204核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 1. 13 (3H, t, J=5. 5Hz), 2. 34-2. 51 (2H, m), 2. 59 (2H, q, J=5. 5Hz), 2. 81 (3H, s), 3. 12 (1H, b r), 3. 39 (1H, b r), 3. 61-3. 84 (1H, m), 4. 50 (2H, s), 6. 04 (1H, b r), 6. 96-7. 02 (3H, m)

【0037】実施例12

(1) クロロメチルピリジン5gと2-プロピル-4-フルオロフェノール5. 2gを用い実施例1と同様の方法で3- [(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジンを6. 2g得た。

質量分析値 (m/z) : 245 (M⁺)

★ 融点: 105-109°C

元素分析値 (C₁₅H₂₁NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	63. 04	7. 41	4. 90	12. 41	6. 65
実験値	62. 90	7. 33	4. 87	12. 33	6. 10

質量分析値 (m/z) 249 (M⁺)赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1504, 1226, 1204核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標

* 3- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル] -1-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン5. 4g, クロル炭酸エチル4. 8mLを用い実施例2と同様方法で5- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩3. 58g得た。

20

* 融点: 152-154°C

※ (1H, d, J=9. 5Hz)

【0036】実施例11

3- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン5. 0mg, ヨウ化メチル3mL, 水素化ホウ素ナトリウム1. 10mg用い実施例3-(1), (2)と同様の方法で5- [(2-エチル-4-フルオロフェノキシ)メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩4. 50mg得た。

20 融点: 123-135°C

元素分析値 (C₁₆H₂₁NOClF · 0. 9H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	59. 66	7. 61	4. 64	11. 74	6. 29
実験値	59. 64	7. 41	4. 66	11. 52	6. 10

★核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 0. 89 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 59 (2H, d t, J=7. 0Hz, J=7. 5Hz), 2. 59 (2H, t, J=7. 5Hz), 5. 33 (2H, s), 6. 99-7. 09 (3H, m), 8. 06 (1H, d d, J=5. 5, 8. 0Hz), 8. 56 (1H, d, J=8. 0Hz), 8. 89 (1H, d, J=5. 5Hz)

【0038】(2) 3- [(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン4g, 臭化ベンジル2. 0mL, 水酸化ホウ素ナトリウム3. 70mg, クロロ炭酸エチル3. 5mLを用い実施例1-(2), (3), 2と同様の方法で5- [(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ)メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を2. 51g得た。

40 融点: 105-109°C

元素分析値 (C₁₅H₂₁NOFCIとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	63. 04	7. 41	4. 90	12. 41	6. 65
実験値	62. 90	7. 33	4. 87	12. 33	6. 10

準

δ: 0. 90 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 55 (2H, d t, J=7. 0, 7. 5Hz), 2. 35 (2H, b r), 2. 54 (2H, t, J=7. 5H

21

z), 3. 13-3. 14 (2H, m), 3. 61 (2H, b r), 4. 50 (2H, s), 6. 02 (2H, b r), 6. 96-7. 01 (3H, m)

【0039】実施例13

3-[(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン 2 g, ヨウ化メチル 10 m l, 水素化ホウ*

元素分析値 (C₁₆H₂₃NOClF · 1. 2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	59. 79	7. 96	4. 35	11. 03	5. 91
実験値	59. 67	7. 85	4. 62	11. 15	5. 67

質量分析値 (m/z) 263 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1502, 1204

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 0. 89 (3H, t, J=5. 5 Hz), 1. 55 (2H, d t, J=5. 5, 5. 5 Hz), 2. 43 (2H, b r), 2. 57 (2H, t, J=5. 5 Hz), 2. 82 (3H, s), 3. 11 (1H, b r), 3. 41 (1H, b r), 3. 61 (1H, b r)※20

元素分析値 (C₁₆H₁₈NO₅F · 0. 6H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	57. 52	5. 79	4. 19	5. 69
実験値	57. 83	5. 60	4. 17	5. 53

質量分析値 (m/z) 207 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1512, 1208

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2. 25 (2H, b r), 3. 04-3. 07 (2H, m), 3. 54 (2H, b r), 4. 47 (2H, s), 5. 99 (2H, b r), 6. 44 (2H, s), 6. 96-7. 00 (2H, m), 7. 09-★

元素分析値 (C₁₇H₂₀NO₅Fとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	60. 53	5. 98	4. 15	5. 63
実験値	60. 22	5. 88	4. 12	5. 90

質量分析値 (m/z) 221 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1508, 1208

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 2. 22 (2H, b r), 2. 45 (3H, s), 2. 71-2. 73 (2H, m), 3. 19 (2H, b r), 4. 37 (2H, s), 5. 90 (1H, b r), 6. 56 (2H, s), 6. 94-6. 97 (2H, m), 6. 98-7. 13 (2H, m)

【0042】実施例16

(1) クロロメチルピリジン 4 g と 4-インダノール 3. 6 g を用い実施例1-(1) と同様の方法で 3-

22

*素ナトリウム 370 mg 用い実施例3-(1), (2) と同様の方法で 5-[(2-プロピル-4-フルオロフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1. 8 g 得た。

融点: 133-136℃

元素分析値 (C₁₆H₂₃NOClF · 1. 2H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	59. 79	7. 96	4. 35	11. 03	5. 91
実験値	59. 67	7. 85	4. 62	11. 15	5. 67

※r), 4. 47 (2H, s), 6. 04 (H, b r), 6. 93-7. 01 (3H, m)

【0040】実施例14

クロロメチルピリジン 3 g と 4-フルオロフェノール 2. 26 g, 臭化ベンジル 1. 5 m l, 水酸化ホウ素ナトリウム 357 mg, クロロ炭酸エチル 2. 25 m l を用い実施例1及び2と同様の方法で 5-[(4-フルオロフェノキシ) メチル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・フマル酸塩を 1. 12 g 得た。

融点: 130-131℃

元素分析値 (C₁₆H₁₈NO₅F · 0. 6H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	57. 52	5. 79	4. 19	5. 69
実験値	57. 83	5. 60	4. 17	5. 53

★7. 13 (2H, m)

【0041】実施例15

3-[(4-フルオロフェノキシ) メチル] ピリジン 1 g, ヨウ化メチル 5 m l, 水素化ホウ素ナトリウム 2. 23 mg 用い実施例3と同様の方法で 5-[(4-フルオロフェノキシ) メチル] -1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン・フマル酸塩 1. 07 mg 得た。

融点: 128-129℃

元素分析値 (C₁₇H₂₀NO₅Fとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	60. 53	5. 98	4. 15	5. 63
実験値	60. 22	5. 88	4. 12	5. 90

【 (4-インダニル) オキシ】 メチル] ピリジンを 4. 5 g 得た。

40 質量分析値 (m/z) 225 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 1. 97-2. 05 (2H, m), 2. 82-2. 89 (4H, m), 5. 35 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=5. 0 Hz), 6. 89 (1H, d, J=5 Hz), 7. 11 (1H, dd, J=5, 5 Hz), 8. 04 (1H, dd, J=5. 5, 8. 0 Hz), 8. 57 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 87 (1H, d, J=5. 5 Hz), 8. 97 (1H, s)

50

(2) 3-[[[4-イソダニル]オキシ]メチル]ピリジン3g, 臭化ベンジル10m1, 水素化ホウ素ナトリウム604mg, クロロ炭酸エチル580μlを用い
実施例1-(2), (3), 2と同様の方法で5-*

元素分析値($C_{15}H_{20}NOCl \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	66.44	7.66	5.16	13.7
実験値	66.79	7.56	4.98	12.57

質量分析値(m/z) 230(M^++1)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm^{-1} : 1592, 1

268

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 1.97-2.03(2H, m), 2.33(2H, br), 2.79(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.11(2H, br), 3.69(2H, br), 4.50(2H, s), 6.02(2H, br), 6.76(1H, ※

元素分析値($C_{16}H_{22}NOCl \cdot 0.45H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	66.75	8.02	4.86	12.31
実験値	66.76	7.88	4.89	12.64

質量分析値(m/z) 243(M^+)

赤外線吸収スペクトル(KBr) cm^{-1} : 1590, 1480, 1464, 1266

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.00(2H, tt, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$), 2.37(1H, br), 2.51(1H, br), 2.79-2.87(4H, m), 3.09(1H, br), 3.32(3H, s), 3.39(1H, br), 3.83(1H, br), 4.02(1H, br), 4.52(2H, s), 6.04(2H, br), 6.77(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.09(1H, d, ★

元素分析値($C_{15}H_{15}NOCl \cdot F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.42	5.33	4.98	12.70	6.69

質量分析値(m/z) 243(M^+)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ : 2.05-2.17(2H, m), 2.87-3.00(4H, m), 5.45(2H, s), 6.80(1H, dd, $J=8.85, 3.36\text{Hz}$), 6.92(1H, dd, $J=8.85, 8.85\text{Hz}$), 7.99(2H, d, $J=6.10\text{Hz}$), 8.89(2

元素分析値($C_{21}H_{21}NOFB \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)	Br (%)
理論値	62.42	5.24	3.31	4.49	18.88

* [[(4-イソダニル)オキシ]メチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を530mg得た。

融点: 213-215°C

※d, $J=5.0\text{Hz}$, 6.84(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=5, 5\text{Hz}$)

【0043】実施例17

3-[[[(4-イソダニル)オキシ]メチル]ピリジン1.5g, ヨウ化メチル5m1, 水素化ホウ素ナトリウム302mg用い実施例3と同様の方法で5-[[[(4-イソダニル)オキシ]メチル]-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を1.02g得た。

融点: 159-161°C

元素分析値($C_{16}H_{22}NOCl \cdot 4.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)
理論値	66.75	8.02	4.86	12.31
実験値	66.76	7.88	4.89	12.64

★d, $J=8.5, 8.5\text{Hz}$

【0044】実施例18

(1) 7-フルオロ-4-イソダニノール1.52g(10.0mmol)と4-クロロメチルピリジン・塩酸塩1.80g(11.0mmol)より実施例1-(1)と同様にアルキル化反応を行い, 4-[[[(7-フルオロ-4-イソダニル)オキシ]メチル]ピリジン2.45g(100%)を黄色固体として得た。このうち1.06mg(0.41mmol)を実施例1-(1)と同様に行い塩酸塩とすることにより4-[[[(7-フルオロ-4-イソダニル)オキシ]メチル]ピリジン・塩酸塩9.5mgを無色結晶として得た。

融点: 194-196°C

元素分析値($C_{15}H_{15}NOCl \cdot F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.42	5.33	4.98	12.70	6.69

元素分析値($C_{15}H_{15}NOCl \cdot F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79
実験値	64.42	5.33	4.98	12.70	6.69

元素分析値($C_{15}H_{15}NOCl \cdot F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79

元素分析値($C_{15}H_{15}NOCl \cdot F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	C1 (%)	F (%)
理論値	64.40	5.40	5.01	12.67	6.79

27

0.9 (1H, br), 3.40 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.52 (2H, s), 6.05 (H, br) 6.98 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J=9.5, 2.5 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.5 Hz)

【0049】実施例21

クロロメチルピリジン塩酸塩 1.1 g, 4-プロモ-2*

元素分析値 (C₁₄H₁₉NOBrClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
理論値	50.55	5.76	4.21	24.02	10.66
実験値	50.29	5.66	4.29	28.82	10.65

質量分析値 (m/z) 295 (M⁺), 297 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1498, 1

254

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.17 (3H, s), 2.36 (1H, br), 2.50 (1H, br), 2.82 (3H, s), 3.10 (1H, br), 3.40 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.52 (2H, s), 6.05 (1H, br) 6.93 (1

H, d, J=8.5 Hz), 7.31 (1H, dd, J※

元素分析値 (C₁₅H₂₂NOCl₁·0.83H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.72	8.43	4.95	12.54
実験値	63.73	8.19	4.94	12.47

質量分析値 (m/z) 231 (M⁺)

赤外線吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 1508, 1256

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

δ: 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (1H, br), 2.50 (1H, br),

*-メチルフェノール 1.31 g, 水素化ナトリウム 60 mg, ヨウ化メチル 20 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 30.4 mg 用い, 実施例1, 3と同様な方法を用い, 5-[(4-ブロモ-2-メチルフェノキシ) メチル] -1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1.01 g 得た。

融点: 209-211°C

28

元素分析値 (C₁₄H₁₉NOBrClとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
理論値	50.55	5.76	4.21	24.02	10.66
実験値	50.29	5.66	4.29	28.82	10.65

※= 8.5, 2.0 Hz), 7.35 (H, d, J=2.0 Hz)

【0050】実施例22

クロロメチルピリジン塩酸塩 1.5 g, 2-ジメチルフェノール 1.23 g, 水素化ナトリウム 85.0 mg, ヨウ化メチル 20 ml, 水素化ホウ素ナトリウム 41.6 mg 用い, 実施例1, 3と同様な方法を用い, 5-[(2,4-ジメチルフェノキシ) メチル] -1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・塩酸塩を 1.12 g 得た。

融点: 138-141°C

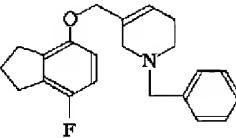
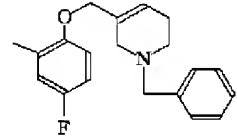
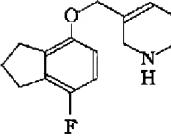
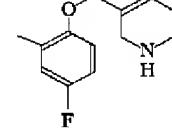
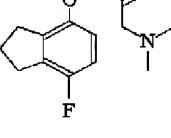
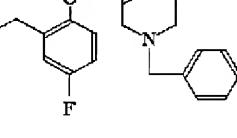
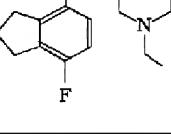
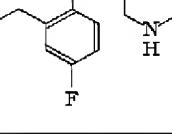
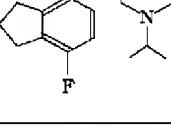
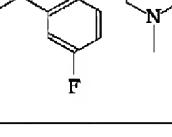
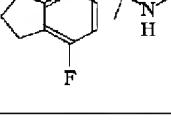
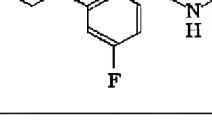
元素分析値 (C₁₅H₂₂NOCl₁·0.83H₂Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	63.72	8.43	4.95	12.54
実験値	63.73	8.19	4.94	12.47

2.81 (3H, s), 3.10 (1H, br), 3.38 (1H, br), 3.64 (1H, br), 3.18 (1H, br), 4.46 (2H, s) 6.03 (1H, br), 6.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.93-6.95 (2H, m)

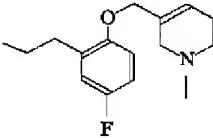
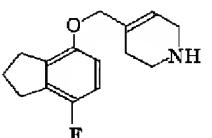
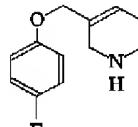
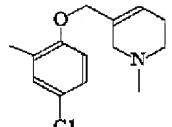
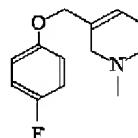
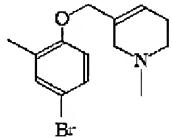
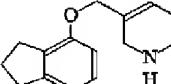
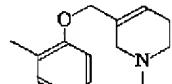
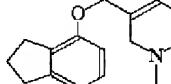
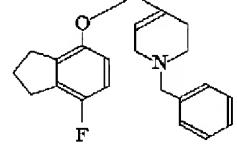
【0051】

【表2】

実施例	化学構造式	実施例	化学構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

【0052】

【表3】

実施例	化学構造式	実施例	化学構造式
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17			
18			

フロントページの続き

(72)発明者 矢次 真一

茨城県土浦市上高津新町8-10 サンライ
ズワカバ302号

(72)発明者 山口 時男

埼玉県浦和市領家6-16-3 シティコア
402号

TETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

Patent number: JP8053416
Publication date: 1996-02-27
Inventor: FUJII MITSUO; HAYASHIBE SATOSHI;
TSUKAMOTO SHINICHI; YATSUGI
SHINICHI; YAMAGUCHI TOKIO
Applicant: YAMANOUCHI PHARMA CO LTD
Classification:
- **international:** C07D211/74; A61K31/445; A61K31/4458;
A61K31/4462; A61K31/4465; A61P25/20;
A61P25/24; A61P25/26; A61P43/00;
A61K31/445; C07D211/00; A61K31/445;
A61K31/4458; A61K31/4462;
A61K31/4465; A61P25/00; A61P43/00;
A61K31/445; (IPC1-7): A61K31/445;
C07D211/74
- **europen:**
Application number: JP19940187391 19940809
Priority number(s): JP19940187391 19940809

[Report a data error here](#)

Abstract of JP8053416

PURPOSE: To obtain a new tetrahydropyridine derivative capable of extremely selectively inhibiting re-incorporation of 5-HT and having antagonism also to 5-HT₂ receptor. **CONSTITUTION:** This tetrahydropyridine derivative is expressed by formula VII [R<1> and R<2> are each H or a lower alkyl; dotted line exhibits that R<1>, R<2> and adjacent C together form a 4-8 membered hydrocarbon ring; R<3> is H, a halogen or a lower alkyl; R<4> is H, a lower alkyl or an aralkyl; R<5> is H or a lower alkyl] or its salt, e.g. 1-benzyl-5-[[7-fluoro-4-indanyl]-oxy]methyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine. This compound of formula VII is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (X is a halogen or mesyloxy) to afford a compound of formula IV, reacting the compound of formula IV with a compound of formula V to provide a compound of formula VI and reducing the compound of formula VI. The compound of formula VII is a medicine having antidepressant and anxiolytic action and free from adverse effects.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide